

Una bambina con febbre e schiena rigida

FEDERICO MARCHETTI¹, STEFANIA BASSANESE¹, IRENE BRUNO², MARIA TERESA CALIPA², DANA DRAGOVICH², FEDERICO VERZEGNASSI³, MARCO RABUSIN³

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

²UO di Pediatria, Ospedale di Gorizia e Monfalcone

³UO di Onco-Ematologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

IL CASO

A. è una bambina di 3 anni con anamnesi sostanzialmente muta.

Due mesi fa ha presentato febbre alta e dolori ossei diffusi. Era comparsa una zoppia con accentuazione del dolore all'anca destra e progressivo rifiuto a camminare. La somministrazione di un antipiretico-analgescico non aveva migliorato il quadro. Un ricovero ospedaliero aveva evidenziato la limitazione funzionale a carico dell'anca destra (resistenza alla flessione, abduzione e intrarotazione), oltre alla presenza di otite concomitante. Gli esami ematochimici mostravano l'elevazione marcata degli indici di flogosi (VES 120 mm/h, PCR 8,8 mg/dl) a fronte di un emocromo nella norma (senza leucocitosi). Posta diagnosi di otite con coxalgia reattiva, è stata avviata terapia con amoxicillina e un antinfiammatorio e A. è stata subito bene.

A distanza di un mese da questo episodio la piccola ha presentato la varicella, caratterizzata da un paio di giorni di febbre alta, vescicole molto numerose, espresse anche a livello vulvare, durata circa una settimana.

A distanza di un paio di settimane dalla caduta dell'ultima crosta della varicella, A. manifesta nuovamente febbre, stato di sofferenza marcata, rifiuto a camminare. La piccola è molto lamentosa e riferisce dolore al basso ventre, rifiutandosi talvolta di fare pipì.

L'esame obiettivo è negativo, anche

a livello delle prime vie respiratorie, non si evidenzia alcuna limitazione funzionale alle articolazioni, i riflessi osteotendinei sono simmetrici e ben elicetabili, l'addome è trattabile, senza epatosplenomegalia, si palpano feci nel sigma. I linfonodi inguinali sono di dimensioni limite, non dolenti. Si rifiuta di stare in piedi ed è come se avesse la schiena rigida.

Avete qualche ipotesi?

Quali esami chiedete in prima battuta?

Per noi potrebbe essere anche un problema relativamente semplice: una bambina con un'infezione acuta, forse un'infezione urinaria; forse una patologia influenzale con dolori addominali da stipsi (l'associazione febbre-stipsi è la causa più comune di arrivo in Pronto Soccorso per dolore addominale); ma potrebbe invece essere una bambina "addolorata", con difficoltà a urinare, a defecare, a stare in piedi, per un interessamento della colonna (discite? ascesso sottodurale? osteite?). Siamo in Ospedale e gli esami non si negano.

L'esame delle urine è negativo.

Negative le radiografie del torace e del rachide.

Gli esami ematochimici rivelano nuovamente un marcato movimento degli indici di flogosi (VES 97 mm/h, PCR 5,8 mg/dl), una leucopenia (GB 5080/mmc, N 1400/mmc, Hb 11,7 g/dl, MCV 83 fl, PLT 194.000) e l'elevazione della lattico-deidrogenasi, LDH (1084, con CPK nella norma).

L'ecografia addominale nega la presenza di dilatazioni a livello pelvico, o di masse. Lo striscio periferico nega la presenza di blasti, nella norma anche l'immunofenotipo; negativi gli anticorpi anti-Parvovirus e anti-*Bartonella* e il Monotest.

Proponete(vi) tre ipotesi diagnostiche

Noi pensiamo che possa avere:

- una discite o altra patologia flogistica della colonna;
- una sepsi;
- una leucemia.

L'esame diretto dello striscio periferico non mette in evidenza blasti, e anche un esame più specifico (l'immunofenotipo) è negativo. Senza accantonare del tutto la diagnosi di leucemia, iniziamo una terapia antibiotica con teicoplanina e ceftriaxone, un trattamento analgesico con ibuprofene, e chiediamo una scintigrafia ossea.

A. si sfebbra, la PCR cala significativamente (1,7 mg/dl), così come la LDH (553). L'emocromo, peraltro, continua a mostrare una neutropenia sempre più evidente e scende anche l'emoglobina (GB 3560/mmc, N 800/mmc, Hb 10.3 g/dl, PLT 190.000/mmc).

Alla scintigrafia si evidenzia un'iper captazione a livello dell'arco posteriore e del processo spinoso della V vertebra lombare, senza interessamento dei dischi intervertebrali, referto compatibile con una possibile spondilite infettiva, per cui continuiamo la terapia antibioti-

Percorsi clinici

ca in atto. La bambina continua a essere sfebbrata, cammina, è in buone condizioni generali.

Il giorno successivo però gli esami ematochimici mostrano una preoccupante nuova elevazione della LDH

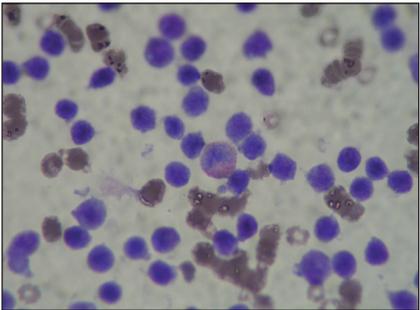


Figura 1. Aspirato midollare caratterizzato da invasione completa di linfoblasti a morfologia L1.

(863) e un ulteriore calo del numero dei globuli bianchi, ma anche dell'emoglobina e delle piastrine (GB 4000/mmc, N 1000/mmc, PLT 177.000/mmc, Hb 10,1 g/dl).

A questo punto il sospetto di leucemia è troppo forte e decidiamo di eseguire un aspirato midollare che mostra un'invasione completa da parte di cellule blastiche con aspetti di tipo L1. Si tratta di una **leucemia linfoblastica acuta (LLA)** (Figura 1).

COMMENTO

Che cosa ci insegna questo caso? Ogni caso insegna, e non necessariamente per le difficoltà di diagnosi; molto

per l'intensità emotiva con la quale il caso viene seguito (che non può mai riprodursi nel corso di un esercizio come questo), e abbastanza anche per la scelta degli esami (scelte che devono essere funzionali al caso), per l'interpretazione dei risultati, per le scelte terapeutiche. Per tutto questo ci siamo permessi di introdurre nella descrizione del decorso clinico alcune richieste, un po' pleonastiche di partecipazione (Voi cosa pensate? Siete d'accordo su questa terapia? ecc.). Cerchiamo ora di fare un inventario dei piccoli nodi che compongono la rete diagnostica e, alla fine, raccogliamo, in quattro box, altrettanti brevi momenti di "ripasso dal libro" degli argomenti sfiorati nel testo e dati per noti.

Dunque, il caso insegna:

1. Che la leucemia si presenta spesso come un'infezione acuta e molto spesso lo è, e che è spesso accompagnata da dolori ossei per l'interessamento midollare. Non possiamo dire con certezza se la positività della scintigrafia fosse realmente espressione di un'osteite o solo un effetto dell'infiltrazione midollare: fatto sta che la piccola si è sfebbrata con l'antibiotico, che la PCR è scesa e che il dolore è scomparso.
2. Che esistono tecniche molto sensibili e sofisticate per riconoscere la presenza di blasti in circolo. Una di queste è l'immunofenotipo, che è la ricerca in citofluorometria, sul sangue periferico di cellule con marcatori specifici per ciascuno dei differenti fenotipi leucemici. Questo test ha una sensibilità altissima: la sua negatività ci conferma dunque, nel nostro caso, che non c'erano blasti in circolo (o meno di 1:10.000). La fase "aleucemica" della leucemia è dunque totale.
3. Dunque, anche utilizzando tecniche sofisticate, la neutropenia può restare abbastanza a lungo l'unico segno ematologico di leucemia.
4. Che la scintigrafia è una tecnica molto sensibile per mettere in evidenza precocemente segni di interessamento osseo, ma che non è specifica: osteiti, miositi, artriti, fratture patologiche possono dare quadri sovrapponibili.
5. Che l'aumento della LDH, che suggerisce in prima battuta una patologia linfatica anche banale (mononu-

Box 1 - LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL O LLA)

La LLA è stato il primo cancro disseminato a essere riconosciuto come curabile. È un gruppo piuttosto eterogeneo di malattie, con un'incidenza spiccata nell'età tra i 2 e i 6 anni. Dal punto di vista clinico, la LLA ha una presentazione aspecifica e spesso di breve durata: stanchezza, inappetenza, irritabilità sono intermittenti; febbre, dolore osseo e/o artralgie, linfadenopatia sistemica, epatosplenomegalia; solo successivamente compaiono i segni correlati all'invasione midollare (pallore, petecchie, sanguinamenti, febbre spesso con una chiara origine infettiva). Nel caso di una localizzazione al SNC sono possibili segni di ipertensione endocranica. Le leucemie a cellule T si possono associare a sintomi mediastinici.

La diagnosi raramente viene suggerita dalla presenza di blasti in circolo, a meno che non si tratti di una forma molto aggressiva o di uno stadio già avanzato con importante leucocitosi. Diagnostico risulta invece l'aspirato midollare (Figura 1).

La stadiazione della leucemia prevede l'esecuzione di una puntura lombare per valutare l'eventuale interessamento del SNC, una radiografia del torace per escludere una localizzazione mediastinica, un'ecografia addominale per valutare la frequente epatosplenomegalia, la presenza di adenopatie profonde e l'eventuale, non rarissimo, interessamento renale e un *fundus oculi* per escludere la localizzazione retinica.

L'avvio dell'opportuno schema terapeutico in caso di LLA è fondamentale. Negli ultimi anni infatti la sopravvivenza a 5 anni è pesantemente aumentata, superando l'80%.

La scelta del protocollo si basa sulla valutazione clinica del rischio di recidiva, influenzata da alcuni importanti fattori prognostici favorevoli:

- l'assenza di anomalie cromosomiche specifiche sulla popolazione blastica (ve ne sono di sfavorevoli);
- l'età compresa tra 1 e 10 anni all'esordio;
- l'immunofenotipo;
- una rapida risposta alla pre-fase terapeutica con il cortisone;
- l'ottenimento di una remissione midollare alla fine del primo mese di terapia.

La ricaduta a livello del midollo osseo si verifica nel 15-20% dei casi e comporta la somministrazione di protocolli chemioterapici molto più aggressivi con trapianto di midollo osseo allogenico successivo.

La ricaduta a livello del SNC si può presentare con ipertensione endocranica e segni di interessamento dei nervi cranici. Viene trattata non solo con chemioterapia locale, ma anche di nuovo sistemica.

La ricaduta a livello testicolare è rara (1-2% dei maschi con LLA) ma prevede, oltre alla ripresa della chemioterapia sistemica, anche l'irradiazione.

Un'attenta terapia di supporto, le trasfusioni di globuli rossi e/o di piastrine, la prevenzione della sindrome da lisi tumorale, la profilassi anti-*Pneumocystis*, e il supporto psicologico, risultano a loro volta fondamentali nel determinare la sopravvivenza.

Box 2 - SCHIENA RIGIDA E FEBBRE

Qualunque lesione della colonna (fratture da durata per osteopenia cortisonica, carenziale, genetica), disturbo della nutrizione come nelle osteocondrosi (malattia di Scheuermann), infiammazione degli spazi discali (spondilartrite, discite) o dei corpi vertebrali (osteite) o delle meningi (meningite, ascesso epidurale) o delle articolazioni spondiloco-stali e spondilo-ileali (sacro-ileite) dà luogo a una dolenzia mal localizzata che si traduce in atteggiamento rigido, difficoltà alla stazione eretta, e alla deambulazione. Più comune, ma rara, è la spondilite del corpo o della spina vertebrale, il cui patogeno preferenziale è la *Salmonella*.

La più comune tra le forme acute è la discite, una flogosi infettiva ma benigna, un po' misteriosa, attribuita a germi a bassa patogenicità, alcune volte sicuramente a *Bartonella henselae*, altre volte a *Staphylococcus aureus* coagulasi-negativo, abbastanza spesso (ma l'indicazione è di un unico autore) alla *Kingella*.

cleosi), in presenza di una leucopenia (e anche senza), è per suo conto sospetta di un aumento "occulto" (midollare) di cellule linfoidi.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti

e-mail: marchetti@burlo.trieste.it

Bibliografia di riferimento

- Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilário MO. Musculoskeletal manifestations at the onset of acute leukaemia in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78: 481-4.
- Bradlow A, Barton C. Arthritic presentation of childhood leukaemia. *Postgrad Med J* 1991;67: 562-4.
- Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134(1):53-7.
- Dorronsoro Martin I, Merino Munoz R, Saestre-Urguelles A, Garcia-Miguel Garcia-Rosado P, Garcia-Consuegra Molina J. Malignant disease presenting as rheumatic manifestations. *Ann Pediatr (Barc)* 2004;61(5):393-7.
- Falcini F, Bardare M, Cimaz R, Lippi A, Corona F. Arthritis as a presenting feature of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 1998; 78(4):367-70.
- Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukaemia: association with nearly normal haematological indexes. *J Pediatr* 1990;117:233-7.
- Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* 2004; 329(7472):959-61.
- Nashitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Elias N, Yeshurun D. Cancer-associated rheumatic disorders: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:231-41.
- Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukaemia near the onset of disease. *J Pediatr* 1993;122:595-8.
- Seda H, Alarcon GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:48-53.
- Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(6):348-59.
- Usalan C, Ozarslan E, Zengin N, Buyukayk Y, Gullu YH. Acute lymphoblastic leukaemia presenting with arthritis in an adult patient. *Postgrad Med J* 1999;75(885):425-7.
- Trevisiol C, Berti I, Marchetti F. Le affezioni suppurative dello scheletro: osteomielite, artrite, discite. *Medico e Bambino* 2003;22:431-8.
- Wallendal M, Stork L, Hollister JR. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasm presenting as joint pain. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:70-3.

Box 3 - NEUTROPENIA

Il valore limite al di sotto del quale si parla di neutropenia è 1500/mmc. Meglio sarebbe sempre per neutrofili, linfociti, eosinofili, utilizzare i valori assoluti (con limite massimo e minimo) piuttosto che i valori relativi (%), trattandosi di linee cellulari indipendenti e con significato clinico-fisiologico differente. La causa più comune della neutropenia (benigna e transitoria) è l'infezione virale anche banale. Tra le infezioni virali, per il loro significato e per la loro rilevanza, vanno considerate a parte l'infezione da Parvovirus B 19 (che produce un transitorio blocco dell'emopoiesi) e la mononucleosi, che produce di solito un'importante linfo-monocitosi, ma che può dare invece una leuco-neutropenia (probabilmente autoimmune). Probabilmente autoimmune è anche la neutropenia benigna del lattante; isoimmune è la neutropenia del neonato, apteniche sono alcune neutropenie da farmaci (dipirone, antibiotici). Tra le neutropenie croniche le varietà più comuni (autosomiche dominanti o recessive) sono lievi e benigne. La forma severa (sindrome di Kostman) è trattabile con il fattore di crescita specifico GGF, che peraltro può essere utilizzato, anche a basso dosaggio, alle altre forme di neutropenia.

Altre forme congenite (mielocatexia, malattia di Chédiak-Higashi, sindrome con iper-IgM, sindrome di Schwachman, diskeratosi congenita) sono legate a difetto di maturazione e di entrata in circolo e per lo più accompagnate da altre manifestazioni cliniche.

Box 4. AUMENTO DEGLI ENZIMI CELLULARI

Tra gli esami di laboratorio correnti c'è la ricerca di alcuni enzimi cellulari. Il loro aumento è generalmente poco specifico, trattandosi per lo più di enzimi ubiquitari; tuttavia, il movimento preferenziale, o i livelli raggiunti da uno o più di questi enzimi possono essere alquanto contributivi.

I più richiesti sono le aminopeptidasi (transaminasi): alanina-aminotransferasi o ALT o SGPT e aspartato aminotransferasi o AST o SGOT. I due enzimi sono presenti in tutti i citoplasmi e il loro aumento è legato a necrosi massive, muscolari, epatiche, cardiache, tumorali.

Se associato a un aumento delle creatin-fosfochinasi (CPK), pure ubiquitarie, ma legate all'attività del citoscheletro, indicano invece un danno o una sofferenza muscolare o cardiaca.

L'aumento della glutamil-transpeptidasi (GGT) accompagna sofferenze parenchimali del pancreas, del rene, del fegato, ma è un indicatore sensibile di sofferenza dell'epitelio biliare, se accompagnato a un aumento della 5-nucleotidasi e della fosfatasi alcalina. Quest'ultima è un enzima di membrana, con funzioni biologiche incerte, presente specialmente nell'osso, nell'epitelio biliare, nell'intestino e nella placenta. In funzione della clinica, e della sua associazione con altri enzimi, si eleva, anche di molto, nelle affezioni delle vie biliari, nei fenomeni di riparazione e distruzione dell'osso (tipicamente nel rachitismo, ma anche nel tumore osseo, nelle fratture, nell'accrescimento) e, pochi lo ricordano, nell'enterite acuta.

La lattico-deidrogenasi (LDH) è un altro enzima ubiquitario: aumenta nelle malattie virali, specie in quelle con interessamento epatico e linfatico. Aumenta anche nelle malattie muscolari. La valutazione degli isoenzimi è spesso utile (LDH 3° aumenta nelle malignità e risulta essere maggiore della LDH 1°).